Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. W. Engelhardt

Zur klinischen Verwertbarkeit der Komplement-Bindungs-Reaktion und der Intradermo-Reaktion bei Gonorrhoe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Mönnich
aus Siegen/Westf.

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Engelhardt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Versuche, spezifische Stoffe gegen Gonococcen im Blute zu diagnostischen Zwecken zu verwerten, reichen schon Jahrzehnte zurück. So war das Auftreten von spez. Agglutinen im Serum von Kaninchen durch Bruck nachgewiesen worden. Wildbolz hatte eine Bildung von Agglutininen bei Meerschweinchen, Bruckner und Cristeanu solche bei Pferden feststellen können. Vannod wies andererseits nach, daß sich nach Injektionen von Nucleoproteiden ein spez. Nucleoproteid-Antiserum bildet und eine Agglutination zustande kommt.

Diese Vorarbeiten hatten für die Gonorrhoe-Komplement-Bindungsreaktion (Go.K.B.R.) eine gewisse Bedeutung. Die Versuche, im Serum Gonococcen-Antikörper nachzuweisen und diagnostisch zu verwerten, führten vorerst zu keinem vollständigen Erfolg. Es kam aber zu einer biologischen Differenzierung zwischen Gonococcen und Meningococcen und anderen Coccentypen. Durch die Versuche von Zupnick, Ruppel und Vanod wurde festgestellt, daß Gonococcen und Meningococcen sich nicht differenzieren ließen, da Meningococcen-Antiseren auch Gonococcen agglutinieren. Im Gegensatz hierzu ließen sich aber andere Coccentypen, wie Staphylo- und Streptococcen-Stämme, scharf von der Meningo-Gonococcen-Gruppe trennen. Durch weitere Versuche glaubte man auch eine Trennung der einzelnen Gonococcentypen mit Hilfe der Agglutination durchführen zu können. So glaubte Jütten vier Gonococcen-Typen und Hermanies sechs Typen feststellen zu können. Torrey und Buckell konnten besondere biologische Merkmale im Verhalten von Go.-Stämmen nicht feststellen, gleichgültig, ob sie von akuten, chronischen oder komplizierten Gonorrhoen stammten; sie unterschieden aber drei Typen: reguläre, irreguläre und intermediäre.

Tulloch glaubte an das Vorhandensein von nur einer wichtigen Hauptgruppe von Gonococcen. Thomsen und Vollmond, sowie Cook und Stafford fanden überhaupt keine Unterschiede

und keine Differenzierung im Verhalten der einzelnen Go.-Typen in bezug auf deren Agglutination.

Für die Praxis waren diese Versuche insofern bedeutungsvoll, als nachgewiesen wurde, daß zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken die Verwendung von möglichst polyvalenten Antigenen dringend erforderlich ist. Für die praktische Serodiagnose beim beim Menschen hat die Agglutination keine Bedeutung. Gelegentlichen positiven Agglutinationsbefunden im menschlichen Serum (Wildbolz und Bärmann) stehen negative Ergebnisse gegenüber, über die von Bruck, Jundell, Scholz, Finkelstein und Gerschun, sowie Jenkins berichtet wurde. Auch Durupt steht auf dem Standpunkt, daß die Agglutinationsprüfung nicht die genügende Sicherheit gewährt, um praktisch zur Serodiagnose verwertet werden zu können.

Im Verlauf weiterer Versuche gelang es Bruckner und Christeanau sowie Torrey, eine spezifische Fällung zwischen Gonococcen-Immun-Seren und Gonococcenextrakten nachzuweisen. Im menschlichen Gonorrhoiker-Serum fand sich jedoch niemals ein Auftreten dieser spezifischen Praecipitation. So wird heute auch die Serodiagnose mittels Praecipitation, trotz günstigerer Versuche von Kelly und Mönch, und de la Riviere und Roux, als nicht für die Praxis verwertbar angesehen.

Eine Wendung für die praktische Bedeutung der Serodiagnose brachten Versuche von Wassermann und Bruck. Sie zeigten zunächst an Meningoccoccen, später an Tuberkulose und Lues, daß das im Jahre 1901 im Anschluß an die Vorarbeiten von Pfeiffer, von Bordet und Gengou endeckte Phänomen der Komplementablenkung durch einen besonderen Ausbau der Technik für die klinische Diagnose von großer Bedeutung ist. Diese Versuche bilden den Grundstein für die Serodiagnose der verschiedensten Infektionskrankheiten.

Daß spezifische komplementbindende Substanzen auch gegenüber Gonococcen auftreten können, wurde zuerst von Bruck an Tieren nachgewiesen, die mit abgetöteten Gonococcen behandelt worden waren. Hierbei zeigte sich auch, daß Agglutination und Komplementbindung durchaus nicht immer parallel gehen. Diese von

Wassermann und Bruck angegebene Technik wurde zuerst von Müller und Oppenheim bei einem an Arthritis gonorrhoica erkrankten Menschen mit positivem Erfolg angewendet (1906) Unabhängig hiervon war Bruck zur gleichen Zeit zu demselben Resultat gelangt, indem er einen positiven Ausfall der Komplement-Bindungs-Reaktion bei zwei von sechs Kranken mit sicher gonorrhoischen Adnexitiden feststellen konnte. Ebenfalls hatte er einen positiven Ausfall dieser Reaktion bei einem Kranken, der zum 4. Male an einer gonorrhoischen Infektion erkrankt war, und der bei den drei letzten Malen an komplizierenden Iridocyclitiden und Epidymitiden gelitten hatte. Wenn somit auch durch die Beobachtungen von Müller und Oppenheim, sowie Bruck die Tatsache vom Auftreten komplementbindender Substanzen im Verlauf einer gonorrhoischen Erkrankung festgestellt war, so dauerte es doch etwa 20 Jahre, bis sich die Komplementbindungsreaktion (K.B.R.) durchsetzen konnte. Mitschuldig an dieser zögernden Aufnahme der K.B.R. war die Schwierigkeit, ein geeignetes technisches Verfahren zu finden. Erst seit 1924 fand die K.B.R. in Europa eine günstigere Aufnahme, nachdem sich zuvor die Amerikaner um den Ausbau einer geeigneten, praktischen Technik der K.B.R. bemüht hatten. Nun war es vor allem A. Cohns Verdienst, an der technischen Vervollkommnung erfolgreich gearbeitet zu haben. Einen weiteren Fortschritt bedeuten die Arbeiten von Meinicke, der die Fällungsreaktion nun auch für die Serodiagnose der Gonorrhoe ausbaute; er stellte fest, daß die K.B.R. bei der Go. auf einem spezifisch gegen den Krankheitserreger gerichteten Vorgang beruhte. — Man hoffte nun in der K.B.R. für die Gonorrhoe eine ebenso wichtige und zuverlässige Reaktion gefunden zu haben, wie es die Wassermann-Reaktion für die Syphilis darstellt. So tauchte denn in der Literatur immer wieder die Frage auf: Ist die K.B.R. für Gonorrohoe spezifisch und bis zu welchem Grade? — Die Antworten auf eine im Jahre 1932 ergangene Umfrage: „Zu welchen Folgerungen berechtigt der Ausfall der K.B.R. bei Gonorrhoe in bezug auf Erkennung. Verlauf und Heilung des gonorrhoischen Krankheitsprozesses?“ erlauben folgende Schlüsse:

Die Frage der Spezifität der K.B.R. wird von den einzelnen Au-

toren verschieden, im großen gesehen, aber einheitlich dahingehend beurteilt, daß man mit Werten zu rechnen habe, die zwischen 85% und 95% liegen, wenn das Serum von Kranken stammte, die an gonorrhoischen Komplikationen litten (Arthritis, Epididymitis, Adnexitis usw.). Uebereinstimmend mißt man der K.B.R. nur geringe Bedeutung in den Fällen bei, in denen es sich um akute Gonorrhoeen, also um reine Schleimhauterkrankungen handelt. Serologisch sei in derartigen Fällen nur in einem geringen Prozentsatz der Nachweis der gonorrhoischen Natur der Erkrankung mittels der K.B.R. zu erbringen. R.O. Stein gibt hierzu an, daß nach seinen Erfahrungen die Seroreaktion erst dann positiv wird, wenn die Gonococcen in tiefere Gewebsschichten eingedrungen sind. Aus der oben erwähnten Umfrage erhalten wir auf die Frage, welche Erfahrungen die Autoren betreffs der Unspezifität der K.B.R. machten, folgende Werte:

Als unzpezifisch wird die Reaktion gewertet, wenn — trotz Fehlens klinischer Erscheinungen und negativer Anamnese während der letzten drei Monate — die K.B.R. einen positiven Wert ergibt.

Balbi-Padua gab 1—5% unspezifische Ausfälle an, die sich bei Syphiliden, Schwangerschaften, Tumoren u. a. ergaben. Auch Bruhns und Kadisch teilten mit, daß die Unspezifität kaum mehr als 5% betrage. Cohn wies darauf hin, daß jede biologische Reaktion Grenzen ihrer Spezifität aufweist und rechnete ebenfalls mit 5% Unspezifität. Frieböes und Nagell äußerten sich nicht in dieser Umfrage über den Grad der Unspezifität. Sie teilten aber mit, daß bei akuter Gonorrhoe nur in 42%, bei chronischen und mit Komplikationen einhergehenden Gonorrhoeen dagegen in 91% der Fälle die K.B.R. positiv werde. Memmesheimer fordert als Vorbedingung bei der Anstellung der K.B.R., daß der betreffende Patient vorher keine Gc.-Vaccine erhalten hat, daß keine Malariakur oder sonstige stark fieberhaften Erkrankungen vorhergehen und daß eine Meningococcen-Erkrankung ausgeschlossen werden kann. Genauere Zahlen über die Unspezifität gab er nicht an. Pöhlmann schrieb, daß die K.B.R. nicht absolut spezifisch und ihr positiver Ausfall besonders bei Patienten mit posi-

tiver Wa.R. mit Vorsicht zu verwerten sei. Die Wassermann-positiven Luikerseren reagieren häufig mit. Schreus spricht von nicht selten unspezifischen Resultaten. Nicht jede positive Go.-K.B.R. bedeute das Vorliegen einer Gonorrhoe; besonders bei Lues und pyogenen Erkrankungen sei die Reaktion häufig unspezifisch positiv. Strempel schreibt, daß er der Go.-K.B.R. vorläufig keine größere praktische Bedeutung für die Diagnose, Prognose und Therapie der Gonorrhoe beimesse. Er sieht sich hierzu vor allem durch die Mängel in der Beschaffung eines einwandfreien Antigens veranlaßt. Aber auch er weist der K.B.R. das Gebiet der chronischen und komplizierten gonorrhoischen Erkrankungen zu. — Im gleichen Jahre erklärten Nagell und Gerlach, daß die unspezifischen Hemmungen wesentlich unter 5% liegen und mehr an die Mindestgrenze von 0,6% herankämen. Ein Mitreagieren von positiven Lues-Seren sei von ihnen nicht beobachtet worden. Engelhardt und Summent jedoch fanden, daß die positive Wa.R. einen deutlichen Einfluß auf die Reaktion mit Gonococcen-Antigen hat. Sie stellten fest, das Wassermann-positive Seren häufiger zu unspezifischen Ausfällen führen als andere.

Im folgenden Jahre berichten Urbain-Achille, daß sie bei 63 sicheren Fällen von Gonorrhoe die K.B.R. immer positiv gefunden hätten. Auch die anderen Veröffentlichungen dieses Jahres sprechen von einem hohen Grad der Spezifität der K.B.R. Die einzelnen Angaben liegen zwischen 96,5% und 95% (Obtulowitz-Mieczyslaw, Golonka, John, Schytte-Blyx, Cannoz, Kadisch, Chialle, Kunze und Schlesmann.).

Szodoray, Kovacz, Egervary, und ebenso Verotti messen der K.B.R. einen großen diagnotischen Wert bei, da Hemmungen durch Nichtgonorrhoikerseren äußerst selten beobachtet werden. In seiner Dissertation stellte Winkler-Göttingen demgegenüber aber fest, daß man mit einer Unspezifität von 10% zu rechnen hat; die differentialdiagnostische Bedeutung der K.B.R. sei daher nur gering.

Auch die Arbeiten des Jahres 1935 zeigen, daß man der K.B.R. einen hohen Grad von Spezifität beimessen muß. Miliuska-Szwojnicka, Jame-Jude, Aujalen, Ruempler, Pri-

ce-Levine, Meersmann und Waldeyer geben ihrer Ansicht dahingehend Ausdruck, daß ein positiver Ausfall der K.B.R. nicht zu erwarten und meist auch nicht zu verzeichnen sei, sofern nur gonorrhoische Schleimhauterkrankungen vorliegen. Sobald aber tiefere Gewebsschichten betroffen oder Metastasen in den Drüsen, Adnexen oder Arthritiden vorhanden seien, fiele die K.B.R. positiv aus. Der Grad der Spezifität sei hoch. Strom spricht sogar von 100%iger Spezifität.

Diesen Arbeiten, die sich für eine hohe Spezifität einsetzen, stehen andere aus früheren Jahren gegenüber, die hohe Werte für die Unspezifität errechneten. So spricht Brühl von 13%, Kuttka und Brotislawa von 14%, Engelhardt und Summent sogar von 16%. — Um diesen Widersprüchen zu begegnen, machten wir es uns zur Aufgabe, an Hand eines größeren Materials, das Schwankungen der Werte, wie sie bei kleineren Zahlen möglich sind, ausschließt, den Grad der Spezifität zu prüfen.

Zur Erzielung möglichst genauer Werte ist eine zuverlässige und gleichmäßige Reaktionsanordnung Bedingung und Voraussetzung. An der Tübinger Hautklinik hat sich als bestes Verfahren das folgende erwiesen:

Einige ccm Blut werden steril aus der Armvene entnommen, vor Anstellen der Reaktion zentrifugiert und das Serum bei 56° Celsius eine halbe Stunde lang im Wasserbade inaktiviert.

Das Antigen wird in der Weise bereitet, daß von einer frischen, 48 Stunden auf Ascitesagar gewachsenen Gonococcenkultur einige Oesen in 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 30—40 Minuten bei 56° inaktiviert werden. Nach dem Inaktivieren wird eine 0,5%ige Carbolsäure zugesetzt. Das Reagens wird für 48 Stunden in den Brutschrank gebracht und dann auf Sterilität geprüft. Um ein polyvalentes Antigen zu erhalten, werden Aufschwemmungen von 8—10 Gc.-Stämmen vereinigt. Für die Konstanz des Antigens ist es wichtig, eine Reifezeit von 2 Monaten abzuwarten, bevor es verwendet wird. Der Titer wird durch einen Vorversuch vor Anstellung der eigentlichen K.B.R. festgestellt und geprüft.

Als Komplement wird frisch gewonnenes Meerschweinchenserum in einer Verdünnung von 1 : 10 benutzt.

Die Herstellung des Amboceptors erfolgt ebenso wie bei der Wassermannschen Reaktion und folgt den hierfür bestimmten Vorschriften.

Hammelblutkörperchenaufschwemmung gewinnen wir in üblicher Weise durch Auswaschen von Hammelblut mittels physiologischer Kochsalzlösung. Zum Versuch verdünnen wir das Patientenserum im Verhältnis 1 : 5 und verwenden hiervon jeweils 0,25 ccm.

Zum eigentlichen Versuch werden nun Patientenserum + Antigen + Komplement für 1 Stunde in einen Brutschrank bei einer Temperatur von 37° Celsius gebracht, damit die Bindung vor sich gehen kann. Zum Anstellen der Reaktion bringen wir die Hammelblutkörperchenaufschwemmung mit dem Amboceptor zusammen und setzen dieses Gemisch für eine halbe Stunde zum Sensibilisieren in den Brutschrank. Hierauf setzt man dem ersten Gemisch das Hammelblut-Amboceptor-Gemisch zu und läßt diese nun so lange im Brutschrank, bis die Kontrollen gelöst sind.

Beim Ablesen der K.B.R. unterscheiden wir 4 Werte. Den negativen Ausfall bezeichnen wir mit: —. Einfach positiv (+) nennen wir solche Fälle, bei denen die Reaktion als eben positiv zu werten ist, weil sich eine leichte Hämolysehemmung bemerkbar macht. Bei zweifach positiv (++) ist nur noch etwas Hämolyse vorhanden, während bei dreifach positiv (+++) keine Spuren von Hämolyse mehr zu erkennen sind.

Wir untersuchten nun mit Hilfe der Ambulanzbücher, Kartotheken, Krankenblätter und der Eintragungen der Ergebnisse des serologischen Laboratoriums alle Fälle seit dem Jahre 1928, die einen positiven Ausfall der K.B.R. ergeben hatten. Es wurde bei jedem Patienten, dessen K.B.R. positiv war, geprüft, ob zur Zeit der Untersuchung eine Gonorrhoe vorlag oder einige Zeit zuvor vorgelegen hatte, oder ob ein Vorliegen latenter Herde möglich war. Wir erhielten folgende Ergebnisse:

Die Zahl der angestellten K.B.R. mit positivem Ergebnis betrug (in den Jahren 1928—1936) 3486. Unter diesen waren 96 Fälle, bei dener der positive Ausfall der Reaktion als unspezifisch ange-

sprochen werden mußte. Hierbei wurden nur solche Fälle berücksichtigt, die ++ und +++ positiv waren und somit einen einwandfreien positiven Ausfall ergeben hatten. Alle übrigen Ergebnisse bezogen sich auf Krankheitsfälle, bei denen eine Gonorrhoe vorlag oder vorgelegen hatte, oder aber auf unspezifische Werte, mit einem nur einfach (+) positiven Ausfall der K.B.R. oder auf mitreagierende Luikerseren. Bei den 96 unspezifischen Fällen handelte es sich um Patienten, die wegen Dermatiden, Lupus, Psoriasis, Ekzemen, Varizen und auch vereinzelten unspezifischen Urethritiden in Behandlung der Hautklinik waren. In Prozenten umgerechnet, sprechen diese 96 Fehlergebnisse für eine Unspezifität von 2,75%. Diese Zahl erhöht sich aber auf 5,7%, wenn wir noch jene Fälle hinzunehmen, bei denen die K.B.R. ohne Vorliegen einer Gonorrhoe einen einfach positiven (+) Ausfall ergab, ferner unter Hinzunahme jener Fälle, bei denen nach der Krankengeschichte Zweifel an der Diagnose Gonorrhoe berechtigt erscheinen.

In der Literatur wurde schon darauf hingewiesen, daß beim Anstellen der K.B.R. verschiedentlich ein Mitreagieren Wassermann-positiver Lues-Seren beobachtet wird (Poehlmann, Schreus, Rubinstein, Ludlowski, Franklen, Thorolf, Gunsberger, Bischoff, Ruempler, Smolka, Lombard, Maubert, Kristjansen, Kadisch, Spicca, Meersemann, Engelhardt und Summent).

Wie Schulte-Tigges 1932 berichtete, stellte er überdies ein Mitreagieren der K.B.R. bei Tuberkulose-Seren fest und zwar in über 10% der Fälle. Price und Mascall beschrieben ferner, daß sie ein Mitreagieren der Seren von solchen Kranken beobachteten, die an einer durch den Mikrococcus catarrhalis hervorgerufenen Infektionskrankheit litten. Weiterhin sahen Cohn, Memmesheimer, Funk und Kristjansen bei Meningococcusinfectionen eine positive Gonococcen-K.B.R.

An Hand unseres Materials ließ sich nun feststellen, daß in den Jahren 1928—36 insgesamt 380 Wassermann-positive Luesseren bei der K.B.R. mitreagierten, was 10,9% ausmacht. Eine Gonor-

rhoe hatte bei diesen Fällen nicht vorgelegen oder lag sehr weit zurück.

Faßt man die sicher unspezifischen und die zweifelhaft unspezifisch-positiven Fälle und jene Fälle zusammen, bei denen ein Mitreagieren von Luikerseren beobachtet wurde, so ergibt sich für die Unspezifität ein Wert von 16,6%.

Angesichts aller dieser Fehler und Fehlerquellen ist der differentialdiagnostische Wert der K.B.R. im allgemeinen bei Gonorrhoe nur gering.

Man weiß, daß die K.B.R. erst 14 Tage bis 4 Wochen post infectionem positiv zu werden pflegt, sodaß man natürlich die Behandlung auf den Reaktionsausfall im Frühstadium nicht stützen kann. Hier ist der Befund des bakteriologischen Präparates und in zweiter Linie die Kultur allein maßgebend.

Wie A. Cohn feststellte, wurde durch Vaccination bei Gesunden eine positive K.B.R. erzielt, die erst nach 26 Tagen bis 5 Monaten verschwand. Wir konnten ein Ueberdauern der K.B.R. bis zu 3 Jahren beobachten und im übrigen die Erfahrungen Cohns bestätigen.

Die genannten Fehlerquellen setzen die Bedeutung der K.B.R. für eine sichere Differential-Diagnose weiter herab. Der zuverlässige Weg zum Nachweis einer Gonorrhoe bzw. einer gonorrhoischen Infektion ist das mikroskopische Präparat und die Kultur! Ein positiver Ausfall der K.B.R. kann lediglich eine gestellte Diagnose stützen, ist für sich allein aber nicht maßgebend. Aber einen gewissen Wert wird man der K.B.R. nicht absprechen dürfen. Bei unklaren Fällen von weiblichen Gonorrhoen mit Beteiligung der tieferliegenden Organe (Adnexitis, Endometritis usw.) ist — insbesondere bei nicht vorhandener Lues — eine positive K.B.R. auf Gonorrhoe zum mindesten ein gewisser Hinweis. Man möchte dieses Untersuchungsmittel auch bei entzündlichen Gelenkerkrankungen und Iritriden nicht gerne missen.

Inwieweit hat nun aber eine die klinische Heilung lange überdauernde positive K.B.R. Bedeutung?

An einem Selbstversuch konnte Vohwinkel zeigen, daß beim Gesunden eine künstliche, subcutane Impfung mit lebenden Kei-

men (Gonococcen!) zu einer langsam ansteigenden positiven Reaktion führen kann, die sich eine gewisse Zeit auf ihrer Höhe hält und denn mit den klinischen Erscheinungen wieder verschwindet. Bei diesem Versuch kam es zu einem Abzeß, aus dem man etwa 3½ Wochen lang immer wieder lebende Gonococcen gewinnen konnte. Sie wuchsen auf geeigneten Platten ohne weiteres. Diese Beobachtungen Vohwinkels zeigten, daß die K.B.R. in seinem Falle parallel ging mit den klinischen Erscheinungen seines Gonococcen-Abszesses. Sie bestätigten zum Teil die Erfahrungen Dörffels. Dieser hatte eine Anzahl Modellversuche angestellt, indem er Hautkranke mit Gco.-Vaccine behandelte. Dabei konnte er feststellen, daß in 20 von 21 Fällen die K.B.R. zwischen dem 7. und 49. Tage positiv wurde. Auch bei den Versuchen Dörffels wurde die K.B.R. nach einiger Zeit wieder negativ. Nur bei einzelnen Fällen konnte er ein längeres Fortbestehen der positiven K.B.R und zwar bis zu 6 Monaten beobachten. Diese Versuche Dörffels und Vohwinkels sind als Bestätigungen der Untersuchungsergebnisse von Fröhlich und Jordan, sowie von John ansehen, die fanden, daß normalerweise die K.B.R. während der Erkrankung positiv werden kann und auch in der Mehrzahl der Fälle positiv wird, daß die K.B.R. dann aber im Verlaufe der klinischen Abheilung negativ zu werden pflegt.

Andererseits konnten wir aber, wie schon zuvor berichtet, ein Ueberdauern der Reaktion ohne Vorliegen und Fortbestehen der Go.-Infektion feststellen, wie es auch Cohn, Fröhlich, Jordan, Bruck, Casper, Lomholt u. a. berichteten. Es ist also das Fortbestehen der positiven K.B.R. nicht immer ein Beweis für das Vorhandensein versteckter Gc.-Herde, wie Memmesheimer, Pöhlmann, Meersemann, Zeude, Price, Petschnikoff, Berlin u. a. vermuten.

Fassen wir zum Schluß noch einmal unsere Erfahrungen zusammen, die wir über die K.B.R. gewinnen konnten, so lassen sie sich in folgenden Sätzen ausdrücken:

1. Der differentialdiagnostische Wert der K.B.R. ist gering, da 16,67% der positiven Reaktionen unspezifisch sind.

2. Wassermann-positive Luessera reagieren in 10,9% der Fälle bei der K.B.R. für Go. mit.

3. Die K.B.R. wird in der Mehrzahl der Fälle im Verlaufe einer gonorrhoischen Infektion positiv.

4. Die klinische Heilung kann angezeigt werden durch ein Negativwerden der K.B.R.

5. Ein langes Ueberdauern der K.B.R. ist kein unbedingter Beweis für das Bestehen versteckter Gonococcenherde.

6. Der negative Ausfall der K.B.R. kann diagnostisch nicht verwertet werden.

Eine zweite von den Autoren ebenfalls verschieden beurteilte Reaktion auf Gonorrhoe stellt die Intradermoreaktion dar. Auch hier war es vor allem Bruck der als erster das Vorhandensein einer Hautallergie bei gonorrhoischen Infektionen feststellte und beschrieb.

Drei Methoden, die zum Nachweis dieser Allergie führen sollten, traten in den Vordergrund:

1. Die Cutan-Reaktion: Auf eine mit dem Pirquet-Bohrer exkoriierte Stelle der Haut wird ein Tropfen konzentrierter Vaccine gebracht und mit dem Glasstab eingerieben. Neuer, Loewy, Wolffenstein und Piper, sowie in der Stroth beschrieben diese Methode und gaben Anleitungen zu ihrer Ausführung.

2. Die Stich-Reaktion: Nach Einspritzen von Vaccine soll an der Einstichstelle eine Reaktion auftreten. Diese Methode wurde von Brandweiner und Hoch verwendet.

3. Die Intradermo-Reaktion: Mit Quantitäten von 0,05 bis 0,1 ccm verdünnter Vaccine werden Quaddeln angelegt. Die Reaktion äußert sich dann in einer entzündlichen Rötung der Umgebung der Quaddeln. Mit dieser Methode erzielte man die besten Erfolge. Eine geeignete standardisierte Vaccine fand man in dem von Schering und Kahlbaum hergestellten „Compligon". Es waren vor allem Engel und Grundmann, sowie Wolffenstein und Piper, die diese Methode und die Verwendung dieses Präparates erprobten und beschrieben.

Die Spezifität, die man dieser Reaktion zuschrieb, wurde von den

einzelnen Autoren verschieden beurteilt. Engel und Grundmann gaben an, daß die Spezifität wesentlich höher sei als die der Gonococcen-K.B.R. Wir könnten demnach also mit einer 95%igen Spezifität rechnen. Die Autoren erzielten im Gegensatz zu den Ausfällen der K.B.R. bei akuten Schleimhautgonorrhoeen sogar besonders gute Ergebnisse. Proppe und Thurn gaben die Möglichkeit einer Unspezifität von 3—4% zu, zweifelhafte Ergebnisse erzielten sie in 1% der Fälle. Ein Vergleich mit der K.B.R. fiele — so schreiben die Autoren — zugunsten der Intradermo-Reaktion aus. Andere Werte fanden de la Cuesta und Liebmann. Sie sprachen von einer Unspezifität, die zwischen 17% und 20% liegt. Vohwinkel teilte aus der Tübinger Klinik mit, daß die mit der Hautreaktion gefundenen Ergebnisse mit dem klinischen Bilde in keiner Weise übereinstimmten: er sprach der Reaktion jede Brauchbarkeit ab. Domanski-Mesclos teilten ebenfalls mit, daß die Hautreaktion für die klinische Diagnose nicht zu verwerten sei. Auch Levine und Fink hielten diese Reaktion für nicht spezifisch. Thomas und Waldeyer messen der Hautreaktion wegen der zahlreichen Fehlerquellen keinen Wert zu.

Zur Klärung der Spezifitätsfrage führten wir verschiedene Versuche durch. Wir wandten bei jedem in die Klinik aufgenommenen Patienten, bei dem eine Gonorrhoe mittels Mikroskop und Kultur festgestellt worden war, diese Hautreaktion an. Wir bedienten uns der von Engel und Grundmann, sowie Poppe beschriebenen Methode: Man injiziert 0,05 ccm „Compligon" intracutan in die Beugeseite der Arme. Untersucht wurden nun insgesamt 100 Personen. Auch was die Zeit zur Nachprüfung der Reaktion angeht, hielten wir uns an die Angaben der Literatur, wo als günstigste Zeiten ein Ablesen nach 12, 24 und 36 Stunden angegeben wird. Ein noch längeres Beobachten erübrigte sich, da die Reaktion nach 36 Stunden immer abklang.

Wann ist nun die Reaktion als positiv zu bewerten? Nach der Injektion, die naturgemäß steril ausgeführt wurde, zeigte sich eine entzündliche Rötung, die aber bald wieder zurückging. Im Verlauf der nächsten 12 Stunden kontrollierten wir die Injektions-

stelle und stellten den Grad der jetzt vorhandenen entzündlichen Rötung, sowie deren Ausdehnung fest. Ein positiver Ausfall der Reaktion stellt sich als eine meist gut abgegrenzte, gleichmäßige, entzündliche Rötung der Umgebung der Injektionsstelle mit Uebergängen von einem blassen, bis zu einem flammenden Rot dar. Die Ausdehnung dieser Rötung wechselte von 1-Markstück- bis Handteller-Größe. Wir werteten nun die Reaktionsergebnisse, wie wir sie nach 36 Stunden beobachteten. War eine Reaktion nach 36 Stunden noch nicht positiv, so haben wir in keinem der Fälle ein späteres Positivwerden verzeichnen können.

Die Patienten und Versuchspersonen verteilten sich folgendermaßen:

45 Patienten litten an akuter Gonorrhoe,

14 Patienten an chronischer,

10 Patienten an gonorrhoischen Komplikationen,

(Epididymitis, Arthritis, Prostatitis, Bartholinitis und Cystitis). Alle Patienten waren vorher nicht mit Go.-Vaccinen behandelt worden.

28 Patienten dienten als Kontrollen. Sie waren nie an einer gonorrhoischen Infektion erkrankt und auch jetzt frei davon. Es wurden nur zuverlässige Personen ausgewählt. Diese Patienten befanden sich auf unserer Hautabteilung wegen Psoriasis, Lupus, Ekzemen, Varizen, Verbrennungen oder waren wegen alter Lues in Behandlung. 3 Personen, ein Arzt, ein Pfleger und der Verfasser, die völlig gesund waren, stellten sich ebenfalls zur Verfügung.

Wir erhielten nun folgendes Ergebnis:

Die Ergebnisse der 12- und 24stündigen Kontrollen sind prozentual nicht angegeben, da die entscheidende Ablesung nach 36 Stunden vorzunehmen ist. Eine Ablesung nach mehr als 36 Stunden erwies sich als unnötig, da in keinem der Fälle erst dann die Reaktion positiv zu werden pflegt.

Art der Erkrankung	Zahl	Positiv nach			Demnach positiv
		12 Std.	24 Std.	36 Std.	
Acute Gonorrhoe	45	32	30	14	31,1 %
Chron. Gonorrhoe	14	11	8	4	28,6 %
Go. Komplikationen	10	9	8	5	50,0 %
Nicht Gonorrhoiker	31	25	18	11	35,5 %
Insgesamt positiv		77	64	34	36,3 %

31,1 % der sicheren, akuten Gonorrhoeen geben nur ein positives Ergebnis; wir stehen damit im Gegensatz zu Engel und Grundmann, die auch hier gute Ergebnisse erzielten. Von den chronischen Gonorrhoeen reagieren nur 18,6 % positiv. Dieses Ergebnis befriedigt um so weniger, als gerade hier bessere Ergebnisse zu erwarten gewesen wären. Nur 50 % der gonorrhoischen Komplikationen geben uns ein positives Resultat. Gerade hier sollte man erwarten, daß beinahe alle Fälle, zum mindesten aber die überwiegende Mehrzahl, einen positiven Befund aufweisen, will man der Intradermo-Reaktion überhaupt eine Bedeutung beimessen. Im übrigen macht ein so hoher Grad von Unspezifität (35,5 %) es vollends unwahrscheinlich, daß diese Reaktion für die Praxis je von Wert sein wird.

Zur Kontrolle dieser Ergebnisse führten wir bei Patienten, die mikroskopisch noch Gonococcen im Abstrich aufwiesen, folgende Versuche durch: Es wurden gleichzeitige Impfungen mit frischbereiteter Go.-Lebendvaccine und Compligon vorgenommen. Wenn wir mit Compligon ein positives Ergebnis erhielten, so stand zu erwarten, daß wir bei Impfung mit Lebendvaccine zum mindesten die gleichen Ergebnisse erzielen würden. Von der immer in gleicher Weise zubereiteten Lebendvaccine injicierten wir 0,1 ccm in den Arm und an der gleichen Stelle des anderen Arms 0,05 ccm Compligon. Wir hatten somit rechts 0,05 ccm Compligon und links 0,1 ccm Lebendvaccine in Form einer Quaddel injiciert. Wir erhielten bei dreimaligem Ablesen mit 12 Stunden Intervall folgendes Bild:

Es wurden insgesamt 28 Patienten auf diese Weise geprüft, 22 der Fälle stimmten in ihrem negativen Befund überein. Es wurde festgestellt, daß das Resultat fast ausnahmslos nach 24 Stunden das gleiche war, sowohl an dem mit Compligon, wie auch an dem mit Lebendvaccine geimpften Arm. Selbst die Stärke der Reaktion stimmte meist überein. Nach 36 Stunden verschwanden aber in diesen 22 Fällen die Erscheinungen, sodaß die Ergebnisse als negativ zu bewerten sind. Bei den restlichen 6 Fällen fanden sich bei der entscheidenden Ablesung (36 Stunden nach der Injection) 3mal die gleichen positiven Resultate. Die Stärke der Reaktion war an beiden Injektionsstellen recht ähnlich. 1mal erhielten wir nur an der mit Compligon behandelten Stelle eine Reaktion, während der andere Arm schon nach 24 Stunden reaktionslos blieb. In den beiden restlichen Fällen hatten wir nur an dem mit Lebendvaccine behandelten Arm eine deutliche positive Reaktion. In 89,6% der Vergleichsfälle erzielten wir also die gleichen Resultate. Von den 22 Fällen handelte es sich bei 16 um akute Gonorrhoen, bei 5 um chronische und bei dem restlichen Fall um eine Epididymitis. Von den 3 Patienten, bei denen beide Impfstellen eine Reaktion zeigten, litten zwei an akuter und einer an chronischer Gonorrhoe. Von den beiden Fällen, die nur an der mit Lebendvaccine geimpften Stelle eine positive Reaktion zeigten, war der eine an einer akuten, der andere an einer chronischen gonorrhoischen Infektion erkrankt. Jener Kranke, der nur auf Compligon reagierte, litt an einer chronischen Gonorrhoe.

Es wurden also insgesamt 28 Patienten geprüft. Hiervon litten an akuter Gonorrhoe 19, chronischer Gonorrhoe 8, gonorrhoischer Komplikation 1.

Es wurde getestet mit	Positive Ergebnisse wurden erzielt bei		
	Acuter Gonorrh.	Chron. Gonorrh.	Gonorrh. Kompl.
Lebend-Vaccine	1	1	0
Compligon	0	1	0
Lebendvaccine u. Complig.	2	1	0

Von 19 Fällen mit akuter Gonorrhoe blieben also 16 reaktionslos (15,7 %), von 8 chronischen Gonorrhoeen 5 (37,5 %) und die gonorrhoische Komplikation zeigte ebenfalls keine + Reaktion.

In 89,6% der Vergleichsversuche an beiden Armen wird dasselbe Resultat erzielt. Weiterhin bestätigen diese Kontrollen unsere mit Compligon gemachten Erfahrungen insofern, als die Reaktionsergebnisse der Intradermo-Reaktion sowohl bei Injektion von Lebendvaccine als auch die Injektion von Compligon unbefriedigend sind!

Zusammenfassung:

Der Prozentsatz der spezifischen Ausfälle der Intradermo-Reaktion ist nach den von uns gemachten Erfahrungen bei gonorrhoischen Infektionen so gering, daß ihr kein praktischer Wert für die Differentialdiagnose bei Gonorrhoe zuerkannt werden kann!

Quellenangabe.

Achille Derm. Wschr. 1932, S. 1703.
— —: Annale venerol. 27, S. 614.
— —: Zbl. Hautkh. 43, S. 224.
Aujalen: Derm. Wschr. Bd. 49. S. 176.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 49. S. 176.
Balbi: Gi. ital. Derm. Bd. 68.
— —: Derm. Wschr. 1932, S. 984—992.
Bärmann: Klin. Wschr. 1932, S. 1230.
Berlin: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1. S. 173.
Bischoff: Derm. Wschr. 1931/2, S. 1997.
Bordet: Hd. Buch d. path. Mikroorg. Bd. 4/2, S. 760.
Brandweiner und Hoch: Wien. klin. Wschr. 1913, Nr. 23 u. 32.
Brüh: Zbl. Hautkh. Bd. 42, S. 790.
Brotislawa: Hd. Buch d. path. Mikroorg. Bd. 4/2, S. 761.
Bruhns und Kadisch: Z. ärztl. Fortbild. 1933, S. 438.
— —: Derm. Wschr. 1932, S. 984—992.
Bruck, C.: Derm. Wschr. 1932, S. 1368.
— —: Dtsch. med. Wschr. 1906, Nr. 34.
— —: Handbuch d. path. Mikroorg. Bd. 4/2, S. 451.
— —: Arch. Derm. Bd. 163, S. 435.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 49, S. 556.
Bruckner: C. R. Biol. Soc. 1906, Nr. 18. 19 u. 22.
Buckell: Journal of Inf. Diss. Bd. 31, S. 148.
— —: Journal of Immun. 1922.
Cannoz, Max: Zbl. Hautkh Bd. 44, S. 237.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 44, S. 559.
Chialle: Derm. Wschr. 1933, S. 1332.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 46, s. 129.
Christenau: C. R. Soc. Biol. 1906, Nr. 18. 19 u. 22.
Cohn: Derm. Wschr. 1926, S. 1717.
— —: Münch. Klin. Wschr. 1925, S. 31.
— —: Klin. Wschr. 1926, S. 1227.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 43, S. 724.
— —: Derm. Wschr. 1932, S. 984—992.
——: Zschr. f. Hyg. u. Inf. Kht. Bd. 104, S. 138.
Cook und Stafford: Journal of Inf. Diss. 1921.
Cuesta, de la und Liebmann: Arch. Derm. Bd. 167, S. 141—132.
Domanski und Mesclos: Arch. Derm. Bd. 167, 1932.
— —: Hautkh. Bd. 48, S. 80.
Dörffel: Zbl. Hautkh. Bd. 27, S. 421.

— —: Arch. Derm. 1. Mitteil. 1933, S. 421—430.
Durupt: Zbl. Hautkh. Bd. 20, S. 627.
Egervary: Derm. Wschr. Bd. 34, S. 226.
— —: Zbl. Hautkh. Bd. 44, S. 386.
Engel und Grundmann: Derm. Wschr. Bd. 96, S. 1993.
— —: Derm. Wschr. Bd. 96, Nr. 6, S. 196—201.
— —: Klin. Wschr. Bd. 11, Nr. 36. S. 1526—27.
— —: Klin. Wschr. Bd. 12, Nr. 13, S. 503—504.
Engelhardt und Summent: Arch. Derm. 1930, Bd. 162, S. 240.
Finkelstein und Gerschun: Russ. Zschr. f. Derm. 1913. Bd. 25.
— —: Ref. Derm. Zschr. 1914.
Frankleen und Thorolf: Hd. Buch f. Derm. u. Syphil. Bd. 48. S. 33.
Fröhlich: Arch. Derm. 1932, Bd. 165, S. 542.
Friebös und Nagel: Arch. Derm. Bd. 169, H. 2.
Gerschun: Berl. Klin. Wschr. 1913, S. 1817.
Gengou: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1. S. 173.
Gerlach: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1. S. 174.
Günsberger: Zbl. Hautkrkh. Bd. 48, S. 814.
Golonka: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 144.
Heidenreich: Derm. Wschr. 1935, S. 594—599.
— —: Derm. Wschr. 1934, S. 1525—1532.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50. S. 538.
Hermannies: Journal of Int. Dis. 1921.
In der Stroth: Klin. Wschr. 1933, S. 710.
Jame-Jude: Zbl. Hautkrkh. Bd. 49, S. 176.
Jenkins: Zbl. Hautkrkh. Bd. 21, S. 518.
John: Zbl Hautkrkh. Bd. 44, S. 499.
— —: Derm. Wschr. 1933, S. 1575.
Jötten: Z. Hyg. 1921.
Jundell: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 48. S. 173.
Kadisch: Zbl. Hautkrkh. Bd. 46, S. 128.
— —: Derm. Wschr. Nr. 29, 1927.
Kelley und Mönch: Zbl. Hautkrkh. Nr. S. 312—397.
Kovacz: Zbl. Hautkrkh. Bd. 47, S. 458.
Kristjansen: Acta Path. Scand. 7, S. 238.
— —: Arch. Derm. Bd. 164, S. 238.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 41, S. 161.
Kunze: Zbl. Hautkrkh. Bd. 45, S. 272.
Kuttka: Csesca. Derm. Bd. 13, S. 12.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 41. S. 818.
Levine und Fink: Zbl. Hautkrkh. Bd. 47, S 205.
Lombard: Zbl. Hautkrkh. Bd. 51, S. 585.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 708.

Liebermann: Dtsch. med. Wschr. Bd. 35, S. 594.
Mascall und Neville: British. Med. J. Nr. 3691, S. 697.
Maubert: Zbl. Hautkrkh. Bd. 51, S. 598.
Meerssemann und Zeude: Lyon. med. 1931/2, S. 706.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 538.
Memmesheimer: Derm. Wschr. Bd. 1932, S. 984—992.
Miesczyslow: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 144.
Miliuska: Zbl. Hautkrkh. Bd. 49, S. 175.
Mönch: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 312.
Meinicke: Klin, Wschr. 1931, S. 1757.
Müller: Derm. Gesellschaft 1926, Bd. 151.
Nagell: Dtsch. Z. Chir. Bd. 238, H. 1 u. 2.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 233.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 47, S. 642.
— —: Münch. med. Wschr. 1932/2, S. 1938.
Nauny: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 232.
Neuer: Wien. Klin. Wschr. Nr. 45, S. 338.
— —: Wien. Klin. Wschr. Jhrg. 1932, S. 1592.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 599.
Obtulowitc und Golonka: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 144 u. 597.
Orlowski: Derm. Wschr. 1932, S. 984—992.
Oppenheim und Müller: Wien. Klin. Wschr. 1906, S. 894.
Petschnikow: Derm. Z. 1930, S. 303.
Pfeifer: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1, S. 173.
Price und Levine: Journal of Pathol. Bd. 33, S. 493.
— —: Zbl. Hautkrkh. 1935, S. 316.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 433.
Poehlmann: Derm. Wschr. 1932, S. 984—92.
Proppe und Thurn: Derm. Zschr. Nr. 68, S. 13.
— —: Derm. Zschr. Bd. 71, S. 12.
Rubinstein: Zbl. Hautkrkh. Bd. 47, S. 384.
und Gauran: Bull. de la Doc. franc. de Biol. Bd. 89, S. 893.
Ruempler: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 92.
Ruppel: Derm. Wschr. 1906, S. Nr. 34.
Rouxe und Riviere: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1, S. 174.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 44. S. 203.
Schlesmann: Zbl. Hautkrkh. Bd. 45. S. 788.
— —: Derm. Wschr. Bd. 96. Nr. 23, S. 57.
Scholz: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1, S. 174.
Schreus: Derm. Wschr. 1932, S. 984—92,
Schulte-Tygges Zbl. f. Tuberkul. Bd. 12, 1932.
Schytte-Blyx Zbl. Hautkrkh. Bd. 44, S. 232 u. 598.
Smolka: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 573.

Stafford: Hd. Buch f. H. u. G. Bd. 20/1,S. 174.
Stein: Derm. Wschr. 1932, S. 954—92.
Strempel: Derm. Wschr. 1932, S. 989.
— —: Derm. Wschr. 1929, S. 450
Spicca: Derm. Zschr. Bd. 53, S. 346,
— —: Derm. Wschr. 1926, S. 2145.
Strom: Zbl. Hautkrkh. Bd. 51, S. 380.
Szodoray: Zbl. Hautkrkh. Bd. 47, S. 677.
— —: Derm. Wschr. 1934, S. 220.
Szwinicka: Zbl. Hautkrkh. Bd. 49, S. 175.
Thomsen und Vollmend: C. R. Soc. Biol. 1921, S. 6.
Thomas und Waldeier: Klin. Wschr. 1934/2, S. 1572—73.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 50, S. 348.
Thorolf und Franklen: Zbl. Hautkrkh. Bd. 48, S 379.
Torrey und Buckell: Journal of Immun. 1922, S. 4.
— —: Zbl. Hautkrkh. Bd. 51, S. 543.
Tulloch: Journal of the Royal Med. Army Corps. Bd. 41, S. 334.
— —: Journal of Pathol. u. Bakteriol. 1922.
Urbain-Achille: Annal. mal. venerol. Bd. 27, S. 614.
— —: Derm. Wschr. 1932, S. 1703.
Vannod: Dtsch. med. Wschr. 1906, S. 49.
— —: Zbl. f. Bakteriol. 1907, Orig.
Verotti: Zbl. Hautkrkh Bd. 48, S 494.
Vohwinkel: Arch. Derm. Bd. 169, H. 2.
— —. Derm. Wschr. 1932, S. 617.
— —: Ref. a. d. 9. Intern. Kongreß in Budapest.
Wassermann: Med. Klin. Wschr. 1905,
— —: Berl. Klin. Wschr. 1897, S. 685.
— —: Zschr. Hygien. 1899, Bd. 27.
Widbolz und Baermann: Hd. Buch f. pathol. Mikroorganismen Bd. 4. S. 751.
Winkler: Dissertation a. d. Klinik f. Haut- und Geschl. Krkh. Göttingen 1934.
Wolfenstein und Piper: Zbl. Hautkrkh. Bd. 42. S. 567.
— —: Klin. Wschr. 1931, S. 354.
Zupnik: Berl. Klin. Wschr. 1906. S. 1672.

Lebenslauf

Am 7. Dezember 1910 bin ich, Walter Mönnich, zu Siegen in Westfalen geboren. Ich besuchte zuerst die Hammerhütter-Volksschule in Siegen. Später besuchte ich das Real-Gymnasium Siegen, das Evang. Pädagogium zu Herrchen an der Sieg und die Oberrealschule zu Weidenau-Sieg. Auf letzterer bestand ich 1931 die Reifeprüfung. Ich entschloß mich zum Studium der Medizin und besuchte als Vorkliniker die Universitäten zu Marburg, Freiburg, Würzburg und Tübingen. In Tübingen bestand ich im April 1935 die Aerztliche Vorprüfung, nachdem ich zuvor die Lateinprüfung in Kirchheim/Teck bestanden hatte. Meine klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls in Tübingen, wo ich im Februar 1938 das Medizinische Staatsexamen bestand. Zur Ableistung des Medizinal-Praktikantenjahres war ich an der Universitäts-Hautklinik und an der Medizinischen Klinik in Tübingen tätig. Meine Approbation erhielt ich am 22. Februar 1938. Zur Zeit bin ich an der Universitäts-Hautklinik beschäftigt.